

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

PCT/JP 03/07010

#2  
03.06.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出願年月日

Date of Application: 2002年 6月 6日

出願番号

Application Number: 特願2002-166069

[ST.10/C]:

[JP 2002-166069]

出願人  
Applicant(s):

エーザイ株式会社

REC'D 18 JUL 2003

WIPO

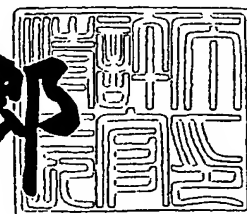
PCT

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 7月 4日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特2003-3053002

BEST AVAILABLE COPY

【書類名】	特許願
【整理番号】	EP02YTF061
【提出日】	平成14年 6月 6日
【あて先】	特許庁長官 殿
【国際特許分類】	C07D473/00 A61K 31/522
【発明者】	
【住所又は居所】	茨城県つくば市春日 2-46-2 パークヒルズやまのい ソフィア館 705号
【氏名】	吉川 誠二
【発明者】	
【住所又は居所】	茨城県土浦市並木 1-8-19 ドルチェ・アイ 202
【氏名】	江守 英太
【発明者】	
【住所又は居所】	茨城県つくば市松代 3-25-2-205
【氏名】	松浦 史義
【発明者】	
【住所又は居所】	茨城県土浦市乙戸南 2-20-22
【氏名】	クラーク リチャード
【発明者】	
【住所又は居所】	茨城県牛久市栄町 2-35-12
【氏名】	生田 博憲
【発明者】	
【住所又は居所】	茨城県つくば市松代 4-9-10 ライフスクエア手代木 F-205
【氏名】	吉良 和信
【発明者】	
【住所又は居所】	茨城県土浦市大字常名 820-1
【氏名】	安田 信之

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県牛久市田宮2丁目39番1号エステスクエア3-406

【氏名】 長倉 延

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市吾妻3丁目19-1 パークヒル吾妻3-304

【氏名】 山崎 一斗

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市東2-2-1シャトー東201

【氏名】 井上 敬

【特許出願人】

【識別番号】 000000217

【住所又は居所】 東京都文京区小石川4丁目6番10号

【氏名又は名称】 エーザイ株式会社

【代表者】 内藤 晴夫

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 004983

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

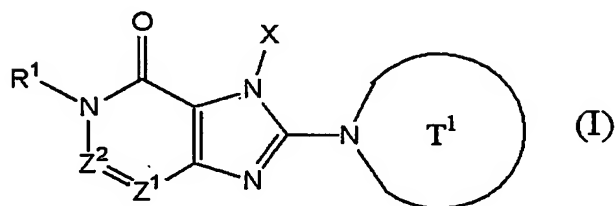
【書類名】 明細書

【発明の名称】 新規縮合イミダゾール誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式

【化1】



〔式中、 $T^1$  は環中 2 個の窒素原子を含む、置換基を有していてもよい単環式または二環式である 6～12 員複素環を意味する；

X は置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール基、置換基を有していてもよい 5～10 員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい  $C_{6-10}$  アリール  $C_{1-6}$  アルキル基または置換基を有していてもよい 5～10 員ヘテロアリール  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する；

また、X は  $T^1$  中の環を構成する原子と結合を形成しても良い。

$Z^1$  および  $Z^2$  はそれぞれ独立して、窒素原子または式  $-CR^2=$  で表わされる基を意味する；

$R^1$  および  $R^2$  はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい 4～8 員ヘテロ環式基または式  $-A^0-A^1-A^2$  (式中、 $A^0$  は、単結合または下記置換基 B 群からなる群から選ばれる 1～3 個の基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキレン基を意味する； $A^1$  は、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式  $-O-CO-$ 、式  $-CO-O-$ 、式  $-NR^A-$ 、式  $-CO-NR^A-$ 、式  $-NR^A-CO-$ 、式  $-SO_2-NR^A-$  または式  $-NR^A-SO_2-$  を意味する；

$A^2$  および  $R^A$  は、それぞれ独立して水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{6-10}$

アリール基、5～10員ヘテロアリール基または4～8員ヘテロ環式基を意味する。ただし、 $A^2$  および  $R^A$  はそれぞれ独立して下記置換基B群からなる群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい。) で表わされる基を意味する。

ただし、①  $R^1$  および  $R^2$  がともに水素原子である場合、②  $R^2$  が水酸基である場合は除く。

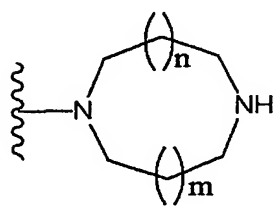
#### <置換基B群>

置換基B群は、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{6-10}$  アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{1-6}$  アルキルチオ基および式  $-CO-R^B-R^{B2}$  (式中、 $R^B$  は単結合、酸素原子、式  $-NR^{B3}-$  を意味し、 $R^{B2}$  および  $R^{B3}$  はそれぞれ独立して水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基、 $C_{2-6}$  アルケニル基、 $C_{2-6}$  アルキニル基、 $C_{6-10}$  アリール基、5～10員ヘテロアリール基、 $C_{6-10}$  アリール  $C_{1-6}$  アルキル基、5～10員ヘテロアリール  $C_{1-6}$  アルキル基、1-ピロリジニル基、1-モルフォリニル基、1-ピペラジニル基または1-ピペリジル基を意味する。) で表わされる基からなる群を意味する。) で表される化合物またはその塩もしくはそれらの水和物。

#### 【請求項2】

$T^1$  が置換基を有していてもよい式

#### 【化2】



(式中、 $n$  および  $m$  はそれぞれ独立して0または1を意味する。) で表わされる基である請求項1記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物。

#### 【請求項3】

$T^1$  が置換基を有していてもよい1-ピペラジニル基である請求項1記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物。

## 【請求項4】

T<sup>1</sup> が1-ピペラジニル基である請求項1記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物。

## 【請求項5】

Xが式-X<sup>1</sup>-X<sup>2</sup>（式中、X<sup>1</sup>は単結合または置換基を有していてもよいメチレン基を意味する；X<sup>2</sup>は置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基または置換基を有していてもよいフェニル基を意味する。）で表わされる基である請求項1～4いずれか1項記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物。

## 【請求項6】

Xが2-ブチン-1-イル基である請求項1～4いずれか1項記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物。

## 【請求項7】

Xがメチル基、エチル基および塩素原子からなる群から選ばれる1～3個の基を有していてもよいアリル基である請求項1～4いずれか1項記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物。

## 【請求項8】

Xがメチル基およびエチル基からなる群から選ばれる1～3個の基を有していてもよいアリル基である請求項1～4いずれか1項記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物。

## 【請求項9】

Xが3-メチル-2-ブテン-1-イル基である請求項1～4いずれか1項記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物。

## 【請求項10】

Xが置換基を有していてもよいフェニル基である請求項1～4いずれか1項記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物。

## 【請求項11】

Xが水酸基、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、フルオロメチル基、ビニル基、メトキシ基、エトキシ基、アセチル基、シアノ基、ホルミル基および

C<sub>2</sub> - 7 アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる基をフェニル基の2位に有していてもよいフェニル基である請求項1～4いずれか1項記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物。

【請求項12】

Z<sup>1</sup> が窒素原子であり、Z<sup>2</sup> が式 -CR<sup>2</sup> = (式中、R<sup>2</sup> は請求項1記載のR<sup>2</sup> と同意義を意味する。) で表わされる基である請求項1～11いずれか1項記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物。

【請求項13】

Z<sup>2</sup> が窒素原子であり、Z<sup>1</sup> が式 -CR<sup>2</sup> = (式中、R<sup>2</sup> は請求項1記載のR<sup>2</sup> と同意義を意味する。) で表わされる基である請求項1～11いずれか1項記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物。

【請求項14】

R<sup>1</sup> が水素原子ではない請求項1～13いずれか1項記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物。

【請求項15】

R<sup>2</sup> が水素原子ではない請求項1～13いずれか1項記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物。

【請求項16】

A<sup>1</sup> が単結合、酸素原子、硫黄原子または式 -NR<sup>A</sup> - (式中、R<sup>A</sup> は請求項1記載のR<sup>A</sup> と同意義を意味する。) である請求項1～15いずれか1項記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物。

【請求項17】

A<sup>2</sup> が水素原子、C<sub>1</sub> - 6 アルキル基、C<sub>3</sub> - 8 シクロアルキル基またはC<sub>6</sub> - 10 アリール基 (ただし、A<sup>2</sup> はそれぞれ独立して請求項1記載の置換基B群からなる群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい。) である請求項1～16いずれか1項記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物。

【請求項18】

R<sup>2</sup> が式 -O-A<sup>2</sup> (式中、A<sup>2</sup> は請求項1記載のA<sup>2</sup> と同意義を意味する。) である請求項1～17いずれか1項記載の化合物またはその塩もしくはそれらの

水和物。

【請求項19】

$R^1$  が式  $-A^{01}-A^1-A^2$  (式中、 $A^2$  および  $A^1$  は、請求項1記載の  $A^2$  および  $A^1$  とそれぞれ同意義を意味し、 $A^{01}$  は、請求項1記載の置換基B群からなる群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキレン基を意味する。) で表わされる基または式  $-A^2$  (式中、 $A^2$  は、請求項1記載の  $A^2$  と同意義を意味する。) で表わされる基である、請求項1～18いずれか1項記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物。

【請求項20】 請求項1記載の化合物を含有してなるジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤。

【請求項21】 請求項1記載の化合物と製剤化補助剤からなる医薬組成物。

【請求項22】 請求項1記載の化合物を含有してなる糖尿病疾患の予防または治療剤。

【請求項23】 請求項1記載の化合物を含有してなる糖尿病、肥満、高脂血症、AIDS、骨粗鬆症、消化管障害、血管新生、不妊症、炎症性疾患、アレルギー性疾患またはガンの予防または治療剤、免疫調整剤、ホルモン調節剤あるいは抗リウマチ剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は、DPPIV阻害作用を有する新規化合物に関する物であり、特にDPPIV阻害剤として有用な新規縮合イミダゾール誘導体に関する。

【0002】

【従来の技術】

ジペプチジルペプチダーゼIV (Dipeptidyl peptidase-IV: DPPIV) は、ポリペプチド鎖の遊離N末端から  $-X-Pro$  (Xはいかなるアミノ酸でもよい) のジペプチドを特異的に加水分解するセリンプロテアーゼの1種である。食後に腸管より分泌されるグルコース依存的インスリン分泌刺激ホルモン、つまり、インクレチン (GLP-1; Glucagon-Like Peptide-1 and GIP; Glucose-de



pendent Insulinotropic Polypeptide) は、D P P I Vによって、速やかに分解、不活性化される。このD P P I Vによる分解を抑制することで、インクレチン (G L P - 1 及びG I P) による作用は増強され、グルコース刺激による膵β細胞からのインスリン分泌は亢進する。その結果、経口糖負荷試験後の高血糖を改善することが明らかにされている。(Diabetologia 1999 Nov;42(11):1324-31) 。また、G L P - 1 が食欲、摂食量抑制効果への関与、またG L P - 1 の膵β細胞の分化、増殖促進作用にもとづくβ細胞保護作用も明らかにされている。これらのことよりD P P I V阻害剤が、肥満、糖尿病などのG L P - 1、G I P が関与する疾患に対する有用な治療剤、予防剤となりうることが期待できる。

#### 【 0 0 0 3 】

さらに、以下に記す様々な疾患とジペプチジルペプチダーゼI Vの関連性が報告されており、これらのことからD P P I V阻害がそれらの治療剤となりうることを期待できる。

- (1) A I D S の予防、治療剤 (Science, 262, 2045-2050, 1993.)
- (2) 骨粗鬆症の予防、治療剤 (Clinical chemistry, 34, 2499-2501, 1988.)
- (3) 消化管障害 (intestinal disorder) の予防、治療剤 (Endocrinology, 141, 4013-4020, 2000.)
- (4) 糖尿病、肥満、高脂血症の予防、治療剤 (Diabetes, 47, 1663-1670, 1998, Life Sci;66(2):91-103, 2000)
- (5) 血管新生の予防、治療剤 (Agents and actions, 32, 125-127, 1991.)
- (6) 不妊症の予防、治療剤 (W O O O / 5 6 2 9 6)
- (7) 炎症性疾患、自己免疫疾患、慢性関節リウマチの予防、治療剤 (2001, 166, 2041-2048, The Journal of Immunology.)
- (8) ガンの予防、治療剤 (Br J Cancer 1999 Mar;79(7-8):1042-8, J Androl 2000 Mar-Apr;21(2):220-6)

#### 【 0 0 0 4 】

D P P I V阻害剤としては、米国特許2001020006号、米国特許6303661号、米国特許6,011,155号、米国特許5543396号、W O O 2 / 0 2 5 6 0、W O O O / 3 4 2 4 1、W O 9 9 / 6 1 4 3 1、W O 9 9

／67279、WO97／40832、WO95／29691等に開示があるが、ヒポキサンチン骨格またはイミダゾピリダジノン骨格を有するDPPIV阻害剤は知られていない。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

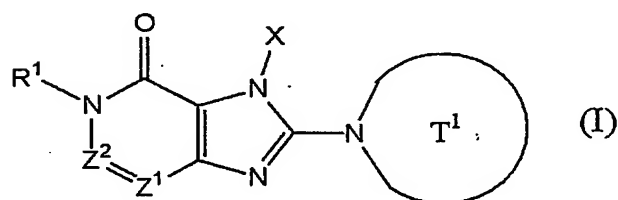
上記のごとく、医薬として有用なDPPIV阻害作用を有する化合物の提供が切望されている。しかしながら、優れたDPPIV阻害作用を示し、かつ、医薬としても有用性が高く臨床で有効に作用する化合物は未だ見出されていない。すなわち、本発明の目的は、糖尿病疾患などの治療・予防・改善剤として有用なDPPIV阻害作用を有する化合物を探索し、見出すことにある。

【課題を解決するための手段】

本発明者らは上記事情に鑑みて鋭意研究を行った結果、ヒポキサンチン誘導体またはイミダゾピリダジノン誘導体をはじめとする新規な縮合イミダゾール誘導体を合成することに成功し、これらの化合物が優れたDPPIV阻害作用を有することを見出し、本発明を完成した。すなわち本発明の特徴は、

<1>一般式

【化3】



〔式中、 $T^1$  は環中2個の窒素原子を含む、置換基を有していてもよい単環式または二環式である6～12員複素環を意味する；

Xは置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール基、置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基、置換基を有していてもよい $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基または置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基を意味する；

また、Xは $T^1$ 中の環を構成する原子と結合を形成しても良い。

$Z^1$ および $Z^2$ はそれぞれ独立して、窒素原子または式 $-CR^2=$ で表わされる基を意味する；

$R^1$ および $R^2$ はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい4～8員ヘテロ環式基または式 $-A^0-A^1-A^2$ （式中、 $A^0$ は、単結合または下記置換基B群からなる群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基を意味する； $A^1$ は、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式 $-O-CO-$ 、式 $-CO-O-$ 、式 $-NR^A-$ 、式 $-CO-NR^A-$ 、式 $-NR^A-CO-$ 、式 $-SO_2-NR^A-$ または式 $-NR^A-SO_2-$ を意味する；

$A^2$ および $R^A$ は、それぞれ独立して水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基または4～8員ヘテロ環式基を意味する。ただし、 $A^2$ および $R^A$ はそれぞれ独立して下記置換基B群からなる群から選ばれる1～3個の基を有していてもよい。）で表わされる基を意味する；

ただし、① $R^1$ および $R^2$ がともに水素原子である場合、② $R^2$ が水酸基である場合は除く。

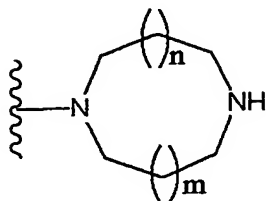
#### <置換基B群>

置換基B群は、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、4～8員ヘテロ環式基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基および式 $-CO-R^B-R^{B2}$ （式中、 $R^B$ は単結合、酸素原子、式 $-NR^{B3}-$ を意味し、 $R^{B2}$ および $R^{B3}$ はそれぞれ独立して水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{6-10}$ アリール基、5～10員ヘテロアリール基、 $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基、5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基、1-ピロリジニル基、1-モルフォリニル基、1-ピペラジニル基または1-ピペリジニル基を意味する。）で表わされる基からなる群を意味する。）で表される化合物またはその塩もしくはそれらの水和物；

&lt; 2 &gt;

$T^1$  が置換基を有していてもよい式

【化 4】



(式中、 $n$  および  $m$  はそれぞれ独立して 0 または 1 を意味する。) で表わされる基である前記< 1 >記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物；

&lt; 3 &gt;

$T^1$  が置換基を有していてもよい 1-ピペラジニル基である前記< 1 >記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物；

&lt; 4 &gt;

$T^1$  が 1-ピペラジニル基である前記< 1 >記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物；

&lt; 5 &gt;

$X$  が式  $-X^1-X^2$  (式中、 $X^1$  は単結合または置換基を有していてもよいメチレン基を意味する； $X^2$  は置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基または置換基を有していてもよいフェニル基を意味する。) で表わされる基である前記< 1 >～< 4 >いずれか 1 記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物；

&lt; 6 &gt;

$X$  が 2-ブチン-1-イル基である前記< 1 >～< 4 >いずれか 1 記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物；

&lt; 7 &gt;

$X$  がメチル基、エチル基および塩素原子からなる群から選ばれる 1～3 個の基を有していてもよいアリル基である前記< 1 >～< 4 >いずれか 1 記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物；

&lt; 8 &gt;

Xがメチル基およびエチル基からなる群から選ばれる1～3個の基を有していてもよいアリル基である前記<1>～<4>いずれか1記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物；

<9>

Xが3-メチル-2-ブテン-1-イル基である前記<1>～<4>いずれか1記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物；

<10>

Xが置換基を有していてもよいフェニル基である前記<1>～<4>いずれか1記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物；

<11>

Xが水酸基、フッ素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、フルオロメチル基、ビニル基、メトキシ基、エトキシ基、アセチル基、シアノ基、ホルミル基およびC<sub>2</sub>-7アルコキシカルボニル基からなる群から選ばれる基をフェニル基の2位に有していてもよいフェニル基である前記<1>～<4>いずれか1記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物；

<12>

Z<sup>1</sup>が窒素原子であり、Z<sup>2</sup>が式-CR<sup>2</sup>=（式中、R<sup>2</sup>は前記<1>記載のR<sup>2</sup>と同意義を意味する。）で表わされる基である前記<1>～<11>いずれか1記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物；

<13>

Z<sup>2</sup>が窒素原子であり、Z<sup>1</sup>が式-CR<sup>2</sup>=（式中、R<sup>2</sup>は前記<1>記載のR<sup>2</sup>と同意義を意味する。）で表わされる基である前記<1>～<11>いずれか1記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物；

<14>

R<sup>1</sup>が水素原子ではない前記<1>～<13>いずれか1記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物；

<15>

R<sup>2</sup>が水素原子ではない前記<1>～<13>いずれか1記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物；

## &lt;16&gt;

$A^1$  が単結合、酸素原子、硫黄原子または式  $-NR^A-$  (式中、 $R^A$  は前記<1>記載の  $R^A$  と同意義を意味する。) である前記<1>~<15>いずれか1記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物;

## &lt;17&gt;

$A^2$  が水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基または  $C_{6-10}$  アリール基 (ただし、 $A^2$  はそれぞれ独立して前記<1>記載の置換基B群からなる群から選ばれる1~3個の基を有していてもよい。) である前記<1>~<16>いずれか1記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物;

## &lt;18&gt;

$R^2$  が式  $-O-A^2$  (式中、 $A^2$  は前記<1>記載の  $A^2$  と同意義を意味する。) である前記<1>~<17>いずれか1記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物;

## &lt;19&gt;

$R^1$  が式  $-A^{01}-A^1-A^2$  (式中、 $A^2$  および  $A^1$  は、前記<1>記載の  $A^2$  および  $A^1$  とそれぞれ同意義を意味し、 $A^{01}$  は、前記<1>記載の置換基B群からなる群から選ばれる1~3個の基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキレン基を意味する。) で表わされる基または式  $-A^2$  (式中、 $A^2$  は、前記<1>記載の  $A^2$  と同意義を意味する。) で表わされる基である、前記<1>~<18>いずれか1記載の化合物またはその塩もしくはそれらの水和物;

<20>前記<1>記載の化合物を含有してなるジペプチジルペプチダーゼIV阻害剤;

<21>前記<1>記載の化合物と製剤化補助剤からなる医薬組成物;

<22>前記<1>記載の化合物を含有してなる糖尿病疾患の予防または治療剤;

<23>前記<1>記載の化合物を含有してなる糖尿病、肥満、高脂血症、AIDS、骨粗鬆症、消化管障害、血管新生、不妊症、炎症性疾患、アレルギー性疾患またはガンの予防または治療剤、免疫調整剤、ホルモン調節剤あるいは抗リウマチ剤。

などに関する。

【0006】

以下に、本願明細書において記載する用語、記号等の意義を説明し、本発明を詳細に説明する。

【0007】

なお、本願明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる総ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。従って、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがあり得るが、本発明においては特に限定されず、いずれの場合も含まれる。さらに結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの結晶形単一または混合物であってもよく、また、無水物であっても水和物であってもどちらでもよい。

また、本発明化合物が生体内で酸化、還元、加水分解、抱合などの代謝を受けてなお所望の活性を示す化合物をも包含し、さらに本発明は生体内で酸化、還元、加水分解などの代謝を受けて本発明化合物を生成する化合物をも包含する。

【0008】

本願明細書において表わされる「 $C_{1-6}$ アルキル基」とは、炭素数1～6個の脂肪族炭化水素から任意の水素原子を1個除いて誘導される一価の基である、炭素数1～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を意味し、具体的には例えばメチル基、エチル基、1-プロピル基、2-プロピル基、2-メチル-1-プロピル基、2-メチル-2-プロピル基、1-ブチル基、2-ブチル基、1-ペンチル基、2-ペンチル基、3-ペンチル基、2-メチル-1-ブチル基、3-メチル-1-ブチル基、2-メチル-2-ブチル基、3-メチル-2-ブチル基、2,2-ジメチル-1-プロピル基、1-ヘキシル基、2-ヘキシル基、3-ヘキシル基、2-メチル-1-ペンチル基、3-メチル-1-ペンチル基、4-メチル-1-ペンチル基、2-メチル-2-ペンチル基、3-メチル-2-ペンチル基、4-メチル-2-ペンチル基、2-メチル-3-ペンチル基、3-メチル

ー3ーペンチル基、2, 3ージメチルー1ーブチル基、3, 3ージメチルー1ーブチル基、2, 2ージメチルー1ーブチル基、2ーエチルー1ーブチル基、3, 3ージメチルー2ーブチル基、2, 3ージメチルー2ーブチル基等があげられる。

#### 【0009】

本願明細書において表わされる「 $C_{2-6}$  アルケニル基」とは、炭素数2～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基を意味し、具体的には例えばビニル基、アリル基、1ープロペニル基、1ーメチルビニル基、1ーブテニル基、2ーブテニル基、3ーブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基等があげられる。

#### 【0010】

本願明細書において表わされる「 $C_{2-6}$  アルキニル基」とは、炭素数2～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキニル基を意味し、具体的には例えばエチニル基、1ープロピニル基、2ープロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基等があげられる。

#### 【0011】

本明細書中において表される「 $C_{3-8}$  シクロアルキル基」とは、炭素数3～8個の環状の脂肪族炭化水素基を意味し、具体的には例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘブチル基、シクロオクチニル基などが挙げられる。

#### 【0012】

本明細書中において表わされる「 $C_{1-6}$  アルキレン基」とは前記定義「 $C_{1-6}$  アルキル基」からさらに任意の水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、具体的には例えば、メチレン基、1, 2ーエチレン基、2, 2ーエチレン基、1, 3ープロピレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基などが挙げられる。

#### 【0013】

本明細書中において「 $C_{1-6}$  アルコキシ基」とは前記定義の「 $C_{1-6}$  アルキル基」が結合したオキシ基であることを意味し、具体的には例えばメトキシ基、エトキシ基、1ープロピルオキシ基、2ープロピルオキシ基、2ーメチルー1ー



プロピルオキシ基、2-メチル-2-プロピルオキシ基、1-ブチルオキシ基、2-ブチルオキシ基、1-ペンチルオキシ基、2-ペンチルオキシ基、3-ペンチルオキシ基、2-メチル-1-ブチルオキシ基、3-メチル-1-ブチルオキシ基、2-メチル-2-ブチルオキシ基、3-メチル-2-ブチルオキシ基、2, 2-ジメチル-1-プロピルオキシ基、1-ヘキシルオキシ基、2-ヘキシルオキシ基、3-ヘキシルオキシ基、2-メチル-1-ペンチルオキシ基、3-メチル-1-ペンチルオキシ基、4-メチル-1-ペンチルオキシ基、2-メチル-2-ペンチルオキシ基、3-メチル-2-ペンチルオキシ基、4-メチル-2-ペンチルオキシ基、2-メチル-3-ペンチルオキシ基、3-メチル-3-ペンチルオキシ基、2, 3-ジメチル-1-ブチルオキシ基、3, 3-ジメチル-1-ブチルオキシ基、2, 2-ジメチル-1-ブチルオキシ基、2-エチル-1-ブチルオキシ基、3, 3-ジメチル-2-ブチルオキシ基、2, 3-ジメチル-2-ブチルオキシ基等があげられる。

## 【0014】

本明細書中において表される「C<sub>1</sub>-6アルキルチオ基」とは前記定義の「C<sub>1</sub>-6アルキル基」が結合したチオ基であることを意味し、具体的には例えばメチルチオ基、エチルチオ基、1-プロピルチオ基、2-プロピルチオ基、2-メチル-1-プロピルチオ基、2-メチル-2-プロピルチオ基、1-ブチルチオ基、2-ブチルチオ基、1-ペンチルチオ基、2-ペンチルチオ基、3-ペンチルチオ基、2-メチル-1-ブチルチオ基、3-メチル-1-ブチルチオ基、2-メチル-2-ブチルチオ基、3-メチル-2-ブチルチオ基、2, 2-ジメチル-1-プロピルチオ基、1-ヘキシルチオ基、2-ヘキシルチオ基、3-ヘキシルチオ基、2-メチル-1-ペンチルチオ基、3-メチル-1-ペンチルチオ基、4-メチル-1-ペンチルチオ基、2-メチル-2-ペンチルチオ基、3-メチル-2-ペンチルチオ基、4-メチル-2-ペンチルチオ基、2-メチル-3-ペンチルチオ基、3-メチル-3-ペンチルチオ基、2, 3-ジメチル-1-ブチルチオ基、3, 3-ジメチル-1-ブチルチオ基、2, 2-ジメチル-1-ブチルチオ基、2-エチル-1-ブチルチオ基、3, 3-ジメチル-2-ブチルチオ基、2, 3-ジメチル-2-ブチルチオ基等があげられる。

## 【0015】

本明細書中において表わされる「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

## 【0016】

本明細書中において表される「ヘテロ原子」とは、硫黄原子、酸素原子または窒素原子を意味する。

## 【0017】

本明細書中において表わされる「4～8員ヘテロ環式基」とは、

- ①環式基の環を構成する原子の数が4ないし8であり、
- ②環式基の環を構成する原子中に1から2個のヘテロ原子を含有し、
- ③環中に二重結合を1～2個含んでいてもよく
- ④環中にカルボニル基を1～3個含んでいてもよい
- ⑤単環式である非芳香族性の環式基を意味する。

この「4～8員ヘテロ環式基」における「4～8員ヘテロ環」とは具体的には例えば、ピロリジン環、ピペリジン環、アゼパン環、テトラヒドロフラン環、テトラヒドロピラン環、モルホリン環、チオモルホリン環、ピペラジン環、チアゾリジン環、ジオキサン環、イミダゾリン環、チアゾリン環、アゼチジン環などが挙げられ、「4～8員ヘテロ環式基」とは、この「4～8員ヘテロ環」から任意の位置の水素原子を1個除いて誘導される一価の基を意味する。

## 【0018】

本明細書中において表される「C<sub>6-10</sub>アリール基」とは、炭素数6～10の芳香族性の炭化水素環式基をいい、具体的には例えば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基などが挙げられる。

## 【0019】

本明細書中において表される「5～10員ヘテロアリール基」とは、環式基の環を構成する原子の数が5ないし10であり、環式基の環を構成する原子中に1から複数個のヘテロ原子を含有する芳香族性の環式基を意味する。この「5～10員ヘテロアリール基」における

「5～10員芳香族ヘテロ環」とは、環式基の環を構成する原子の数が5ないし

10であり、環式基の環を構成する原子中に1から複数個のヘテロ原子を含有する芳香族性の環を意味し、具体的には例えば、ピリジン環、チオフェン環、フラン環、ピロール環、オキサゾール環、イソキサゾール環、チアゾール環、イソチアゾール環、イミダゾール環、トリアゾール環、ピラゾール環、フラザン環、チアジャゾール環、オキサジャゾール環、ピリダジン環、ピリミジン環、ピラジン環、インドール環、イソインドール環、インダゾール環、クロメン環、キノリン環、イソキノリン環、シンノリン環、キナゾリン環、キノキサリン環、ナフチリジン環、フタラジン環、プリン環、プテリジン環、チエノフラン環、イミダゾチアゾール環、ベンゾフラン環、ベンゾチオフェン環、ベンズオキサゾール環、ベンズチアゾール環、ベンズチアジャゾール環、ベンズイミダゾール環、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン環、ピロロピリジン環、ピロロピリミジン環、ピリドピリミジン環などが挙げられる。「5～10員ヘテロアリール基」とは、この「5～10員芳香族ヘテロ環」から任意の位置の水素原子を1個除いて誘導される一価の基を意味する。

#### 【0020】

本明細書中において表わされる「 $C_{6-10}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基」とは前記定義「 $C_{1-6}$ アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「 $C_{6-10}$ アリール基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニル-1-プロピル基などがあげられる。

#### 【0021】

本明細書中において表わされる「5～10員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基」とは前記定義「 $C_{1-6}$ アルキル基」中の任意の水素原子を、前記定義「5～10員ヘテロアリール基」で置換した基を意味し、具体的には例えば、2-ピリジルメチル基、2-チエニルメチル基などがあげられる。

#### 【0022】

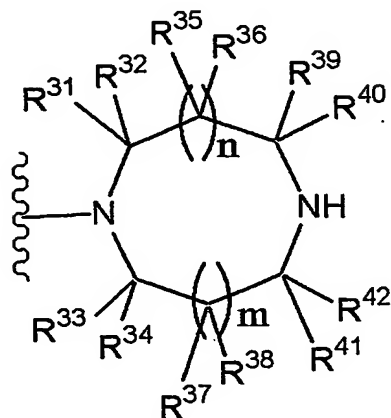
本明細書中において表わされる「環中2個の窒素原子を含む単環式または二環式である6～12員複素環」とは、

- ①環式基の環を構成する原子の数が6ないし12であり、
- ②環式基の環を構成する原子中に2個の窒素原子を含有し、

③単環式または二環式である非芳香族性の環式基を意味する。

具体的には、式

【化5】



(式中、 $n$ および $m$ はそれぞれ独立して0または1を意味する。 $R^{30}$ ないし $R^{41}$ は、それぞれ独立して「置換基を有していてもよい」で表わされる基から選ばれる基を意味する。 $R^{30}$ ないし $R^{41}$ におけるいずれか2つは一緒になって $C_{1-6}$ アルキレン基を形成してもよい。)で表わされる基を意味する。

【0023】

本明細書中において表される「置換基を有していてもよい」とは、「置換可能な部位に、任意に組み合わせて1または複数個の置換基を有していてもよい」と同意義である。当該置換基とは具体的には例えば、

- (1) ハロゲン原子、
- (2) 水酸基、
- (3) チオール基、
- (4) ニトロ基、
- (5) シアノ基、
- (6) ホルミル基、
- (7) カルボキシ基、
- (8) トリフルオロメチル基、
- (9) アミノ基；
- (10) 式 $-T^1-T^2$  (式中、 $T^1$ は、単結合、 $C_{1-6}$ アルキレン基、酸素

原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基、式 $-O-CO-$ 、式 $-CO-O-$ 、式 $-NR^T-$ 、式 $-CO-NR^T-$ 、式 $-NR^T-CO-$ 、式 $-SO_2-NR^T-$ または式 $-NR^T-SO_2-$ で表わされる基を意味し、 $T^2$ および $R^T$ は、それぞれ独立して水素原子、 $C_1-6$ アルキル基、 $C_3-8$ シクロアルキル基、 $C_2-6$ アルケニル基、 $C_2-6$ アルキニル基、 $C_6-10$ アリール基、5~10員ヘテロアリール基、4~8員ヘテロ環式基を意味する。ただし、 $T^2$ および $R^T$ はそれぞれ独立して下記置換基T群からなる群から選ばれる1~3個の基を有していてもよい。

#### <置換基T群>

置換基T群は、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、 $C_1-6$ アルキル基、 $C_3-8$ シクロアルキル基、 $C_2-6$ アルケニル基、 $C_2-6$ アルキニル基、 $C_6-10$ アリール基、5~10員ヘテロアリール基、4~8員ヘテロ環式基、 $C_1-6$ アルコキシ基および $C_1-6$ アルキルチオ基で表わされる基からなる群。)で表わされる基など置換基をあげることができる。

#### 【0024】

本発明における「塩」とは薬理学的に許容される塩を示し、本発明化合物と付加塩を形成したものであれば特に限定されないが、好ましい例としては、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩などのハロゲン化水素酸塩；硫酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩、炭酸塩、重炭酸塩などの無機酸塩；酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩などの有機カルボン酸塩；メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩などの有機スルホン酸塩；アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などのアミノ酸塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、プロカイン塩、ピリジン塩、フェネチルベンジルアミン塩などのアミンとの塩；ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩等があげられる。

#### 【0025】

#### [一般合成方法]

本発明にかかる前記式(I)で表わされる化合物の代表的な製造法について以

下に示す。

【0026】

以下、製造方法における各記号の意味について説明する。 $R^{31} \sim R^{42}$ 、 $n$ 、 $m$ 、 $R^1$ 、 $X$ 、 $A^0$ 、 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $R^A$ および $T^1$ は、前記定義と同意義を意味する。 $U^1$ および $Hal$ はそれぞれ独立して塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルフォニルオキシ基、 $p$ -トルエンスルフォニルオキシ基等の脱離基を意味する。 $Pro1$ 、 $Pro2$ および $Pro3$ は、それぞれ独立してピバリルオキシメチル基、トリメチルシリルエトキシメチル基などのアミノ基の保護基を示す。 $U^2$ は、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、メタンスルフォニルオキシ基、 $p$ -トルエンスルフォニルオキシ基、 $-B(OH)_2$ 、 $4, 4, 5, 5$ -テトラメチル- $1, 3, 2$ -ジオキサボラン- $2$ -イル基、式 $-Sn(R^Z)_3$ （式中、 $R^Z$ は $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。）で表わされる基を意味する。

$R^{20}$ は、式 $-NR^A R^2$ （式中、 $R^A$ および $R^2$ はそれぞれ前記定義と同意義を意味する。）で表わされる基、または置換基を有していてもよい4～8員ヘテロ環式基（例えば1-ピロリジニル基、1-モルフォリニル基、1-ピペラジニル基または1-ピペリジル基など）を意味する。

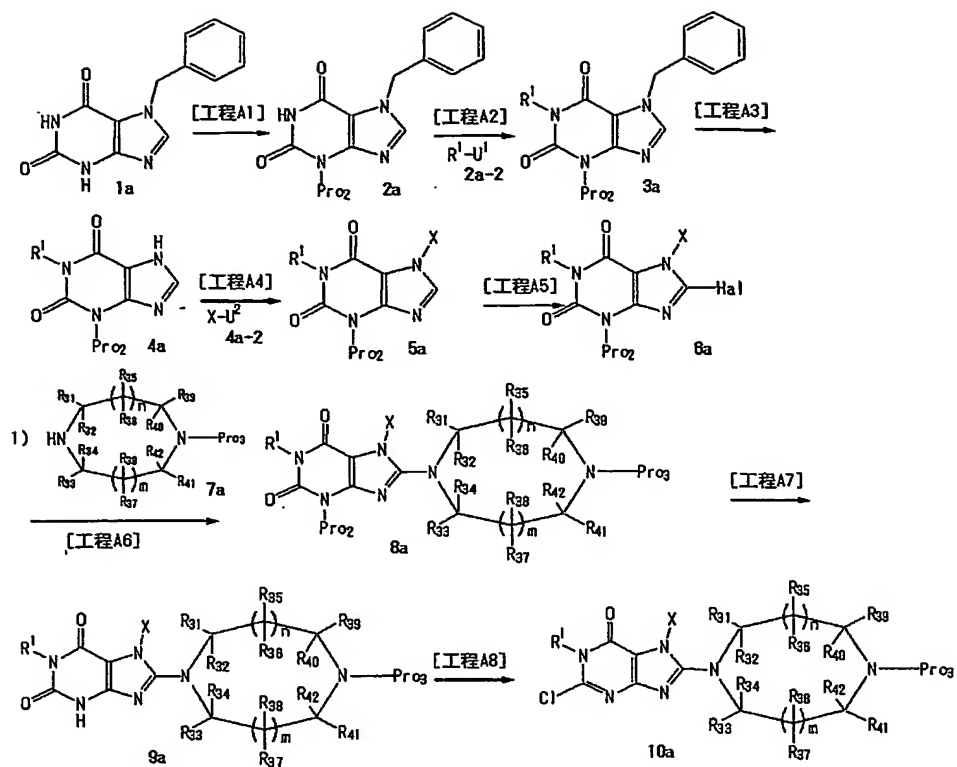
$R^{21}$ は式 $-A^{01}-A^2-A^3$ 、または式 $-A^3$ （式中、 $A^{01}$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ は前記定義と同意義を意味する。）で表わされる基を意味する。

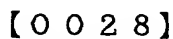
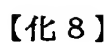
$M$ は、 $-MgCl$ 、 $-MgBr$ 、 $-Sn(R^Z)_3$ （式中、 $R^Z$ は前記定義と同意義を意味する。）などを意味する。

【0027】

製造方法A

## 【化 6】





[工程 A 1]

2 1



アミノ基保護試薬としては、一般的にアミノ基への保護基の導入に用いられ試薬を用いることができるが、具体的には例えば、クロロメチルピバレート等を用いることができる。反応条件は、用いるアミノ基保護試薬に合わせて、その試薬で一般的に用いられている保護基導入の反応条件下で行うことができる。

反応溶媒は、アセトニトリル、N，N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1，4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどを用いて反応を行うことができる。反応中、塩基を加えても加えなくても行うことができ、塩基としては例えば、炭酸セシウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム等を用いることができる。反応温度は0℃から150℃で行うことができる。

【0029】

〔工程A2〕

化合物(2a)と化合物(2a-2)を置換反応させることにより、化合物(2a)の化合物の1位のアミノ基に置換基を導入し、化合物(3a)を得る工程である。

化合物(2a-2)としては、式 $R^1-U^1$ (式中、 $R^1$ および $U^1$ は前記定義とそれぞれ同意義を意味する。)で表わされるアルキルハライド等の求電子試薬であればかまわないが、好適例としては具体的には、ヨードメタン、ヨードエタン、ヨードプロパン、ベンジルブロミド等のアルキルハライド、アリルブロミド、1-ブロモ-3-メチル-2-ブテン等のアルケニルハライド、またはプロパルギルブロミド、1-ブロモ-2-ブチン等のアルキニルハライドなどをあげることができる。

置換反応の条件としては、特に制限される物ではないが、例えばジメチルスルフォキシド、N，N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド等の塩基の存在下、

0℃から150℃の温度で、反応を行うことができる。

〔工程A3〕

化合物(3a)の7位のアミノ基のベンジル基を脱離して化合物(4a)を得る工程である。

反応条件は、N-ベンジル基のベンジル基の脱離反応に一般的に用いられている条件を用いることができる。具体的には例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ジメチルスルフォキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、パラジウム炭素、酸化白金、ラネーニッケル等の金属触媒の存在下、水素雰囲気下、0℃から150℃の温度で、反応を行うことができる。

〔工程A4〕

化合物(4a)と化合物(4a-2)を置換反応させることにより、化合物(4a)の化合物の7位のアミノ基に置換基を導入し、化合物(5a)を得る工程である。

化合物(4a-2)としては、具体的に例えば、ヨードメタン、ヨードエタン、ヨードプロパン、ベンジルブロミド等のアルキルハライド、アリルブロミド、1-ブロモ-3-メチル-2-ブテン等のアルケニルハライド、またはプロパルギルブロミド、1-ブロモ-2-ブチン等のアルキニルハライドを用いることができる。

置換反応の反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えばジメチルスルフォキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド等の塩基の存在下、0℃から150℃の温度で、反応を行うことができる。

【0030】

導入するXが置換基を有していてもよいC<sub>6-10</sub>アリアル基または置換基を

有していてもよい5～10員ヘテロアリール基の場合、化合物(4a-2)としては、具体的に例えば、アリールボロン酸または、ヘテロアリールボロン酸などを用いて反応を行うことができる。

この場合、ジクロロメタン、クロロフォルム、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等の溶媒中、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジン等の塩基および、酢酸銅(II)、トリフルオロ酢酸銅(II)、塩化銅(II)、よう化銅(II)等の銅触媒の存在下、0℃から150℃の温度で、反応を行うことができる。

【0031】

[工程A5]

化合物(5a)にハロゲン化剤を反応させ、化合物(6a)を得る工程である。

ハロゲン化剤としては、具体的には例えば、N-クロロスクシイミド、N-ブロモスクシイミド、N-ヨードスクシイミド等をあげることができる。

ハロゲン化の反応条件としては、特に制限される物ではないが、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、0℃から150℃の温度で、反応を行うことができる。

【0032】

[工程A6]

化合物(6a)に化合物(7a)を反応させて、化合物(8a)を得る工程である。

反応条件としては、特に制限される物ではないが、例えばN,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、メタノール、エタノール、1,4-ジオキサン、トルエン、キシレン等の溶媒中または、無溶媒で、(6a)および(7a)を混合し、0℃から150℃の温度で、反応を行うことができる。

[工程A7]

化合物(8a)の3位のアミノ基の保護基を脱保護により、化合物(9a)を

得る工程である。反応条件は、脱離させるアミノ基の保護基に合わせて、その保護基で一般的に用いられている脱保護の条件下で反応を行うことができる。

例えば保護基がピバリルオキシメチル基の場合は、メタノール、またはメタノールとテトラヒドロフランの混液中、ナトリウムメトキシド、水素化ナトリウム、ジアザビスクロウンデック-7-エン等の塩基を0℃から150℃の温度で作用させて、反応を行うことができる。

また、保護基がトリメチルシリルエトキシメチル基の場合は、アセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、テトラブチルアンモニウムフルオリド、セシウムフルオリド等の試薬を0℃から150℃の温度で作用させて、反応を行うことができる。

#### 〔工程A 8〕

化合物(9 a)をクロル化して、化合物(10 a)を得る工程である。

反応条件としては特に制限されるものではないが、オキシ塩化リン等の溶媒を0℃から150℃の温度で作用させて反応を行うことができる。

尚、Pro 3が $\alpha$ -ブトキシカルボニル基のように、オキシ塩化リンを用いる条件で脱保護されてしまう場合、再び、Pro 3を用いて保護基導入を行う。保護の条件としては特に制限されるものではないが、 $\alpha$ -ブトキシカルボニル基の場合は、アセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン等の塩基の存在下、 $\alpha$ -ブトキシカルボニルアンヒドリド等の試薬を0℃から150℃の温度で作用させて得られる。

#### 〔工程A 9〕

化合物(10 a)にアルコール( $A^2OH$ )を反応させ、化合物(11 a)を得る工程である。

反応条件としては特に制限されるものではないが、アセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1, 4-ジオキサン、テトラヒ

ドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド等の塩基の存在下、または非存在下 0℃ から 150℃ の温度で反応を行うことができる。

## 【0033】

## [工程A10]

化合物(10a)にアミン( $A^2(R^A)NH$ など)を反応させ、化合物(12a)を得る工程である。

反応条件としては特に制限されるものではないが、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド、トリエチルアミン等の塩基の存在下、0℃ から 150℃ の温度で作用させて、反応を行うことができる。

## 【0034】

## [工程A11]

化合物(10a)と化合物(10a-2)を、パラジウム触媒存在下反応させ、化合物(13a)を得る工程である。

アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、リン酸カリウム、リチウムビストリメチルシ

リルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミド、カリウムビストリメチルシリルアミド、トリエチルアミン等の塩基、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム、酢酸パラジウム、ジベンジリデンアセトンパラジウム等のパラジウム触媒、オルトトリルフォスフィン、ジフェニルフォスフィノフェロセン等の有機リン系リガンド、ヨウ化銅等の金属塩の存在下、0℃から150℃の温度で作用させて、反応を行うことができる。

【0035】

[工程A12]

化合物(10a)をシアノ化試薬と反応させ、化合物(14a)を得る工程である。

シアノ化試薬としては、具体的には例えばシアン化ナトリウム、シアン化カリウム等を用いることができる。

反応の条件としては特に制限されるものではないが、アセトニトリル、N，N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1，4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール等の溶媒中、0℃から150℃の温度で作用させて、反応を行うことができる。

【0036】

[工程A13]

化合物(14a)のシアノ基を加水分解して、化合物(15a)を得る工程である。反応条件としては、特に制限されるものではないが、N，N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、1，4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール等の溶媒中、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム等の塩基の水溶液を0℃から150℃の温度で作用させて、反応を行うことができる。

【0037】

[工程A14]

化合物(16a)のPro3を脱保護して、化合物(17a)を得る工程である。

化合物(16a)として、化合物(11a)、(12a)、(13a)、(1

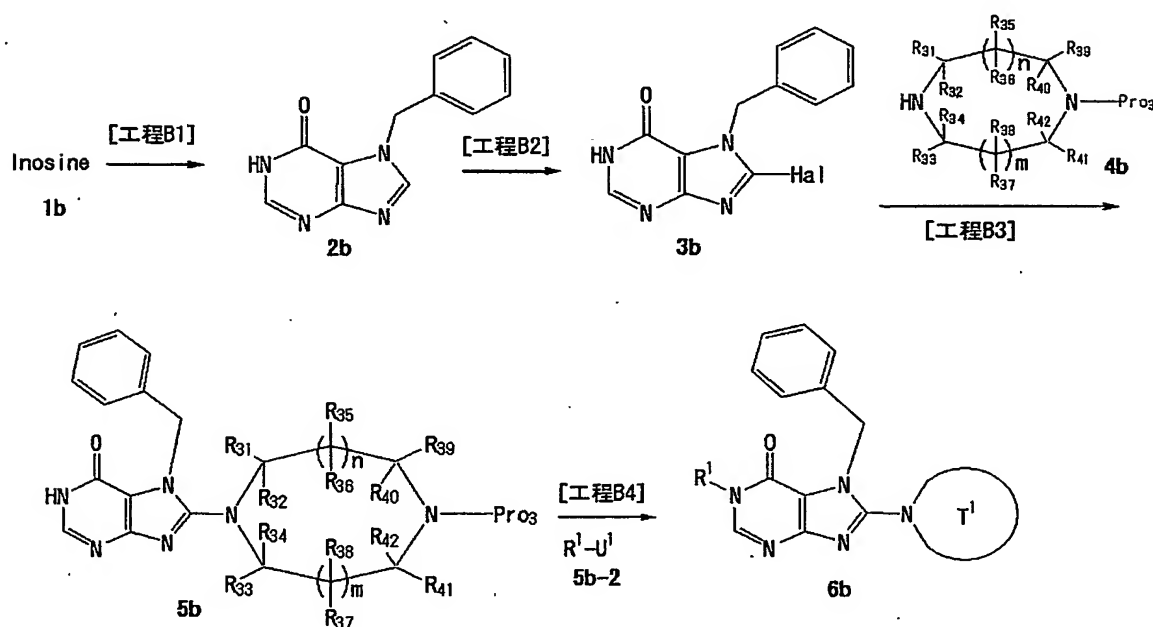
4 a)、(15 a) などを用いることができる。

Pro3の脱保護反応の条件については、用いた保護基によって、方法は異なるが、例えばt-ブトキシカルボニル基の場合は、無水塩化水素メタノール溶液、無水塩化水素エタノール溶液、無水塩化水素ジオキサン溶液、トリフルオロ酢酸、ギ酸等を用いて脱保護することができる。

【0038】

# 製造方法B

【化9】



【0039】

## 【工程B1】

化合物(1b)をベンジル化した後に、糖鎖を切断して化合物(2b)の化合物を得る工程である。

反応条件としては、特に制限されるものではないが、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルフォキシド、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール等の溶媒中、ベンジルブロミドを0℃から150℃の温度で作用させ、濃塩酸を加えて、0℃から150℃の温度で作用させ、糖鎖部分を切断して得られる。

## 【工程 B 2】

化合物 (2 b) にハロゲン化剤を反応させ、化合物 (3 b) を得る工程である。

ハロゲン化の反応条件としては、製造方法 A の【工程 A 5】の条件と同様に行う。

## 【0 0 4 0】

## 【工程 B 3】

化合物 (3 b) に化合物 (4 b) を反応させ、化合物 (5 b) を得る工程である。

反応条件としては、製造方法 A の【工程 A 6】の条件と同様に行う。

## 【0 0 4 1】

## 【工程 B 4】

化合物 (5 b) の 1 位をアルキル化した後に P r o 3 を脱保護し、化合物 (6 b) を得る工程である。

アルキル化の反応条件としては、製造方法 A の【工程 A 2】の条件と同様に行う。P r o 3 の脱保護反応の条件については、用いた保護基によって、方法は異なるが、例えば t -ブトキシカルボニル基の場合は、無水塩化水素メタノール溶液、無水塩化水素エタノール溶液、無水塩化水素ジオキサン溶液、トリフルオロ酢酸、ギ酸等を用いて脱保護することができる。

## 【0 0 4 2】

以上が本発明にかかる化合物 (I) の製造方法の代表例であるが、本発明化合物の製造における原料化合物・各種試薬は、塩や水和物を形成していてもよく、いずれも出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されない。用いる溶媒についても、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないことは言うまでもない。本発明に係る化合物 (I) がフリー体として得られる場合、前記の化合物 (I) が形成していてもよい塩の状態に常法に従って変換することができる。

また、本発明に係る化合物 (I) について得られる種々の異性体 (例えば幾何異



性体、不斉炭素に基づく光学異性体、回転異性体、立体異性体、互変異性体、等）は、通常の分離手段、例えば再結晶、ジアステレオマー塩法、酵素分割法、種々のクロマトグラフィー（例えば薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、等）を用いることにより精製し、単離することができる。

【 0 0 4 3 】

本発明にかかる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物は、慣用されている方法により錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等として製剤化することができる。製剤化には通常用いられる賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調製剤、防腐剤、抗酸化剤などを使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化される。例えば経口製剤を製造するには、本発明にかかる化合物またはその薬理学的に許容される塩と賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。これらの成分としては例えば、大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油；流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；シリコン樹脂；シリコン油；ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー等の界面活性剤；ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなどの水溶性高分子；エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール；グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなどの多価アルコール；グルコース、ショ糖などの糖；無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム

、ケイ酸アルミニウムなどの無機粉体、精製水などがあげられる。賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが、結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミンなどが、崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等が、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜腦、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤・顆粒剤には糖衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。また、シロップ剤や注射用製剤等の液剤を製造する際には、本発明にかかる化合物またはその薬理学的に許容される塩にpH調整剤、溶解剤、等張化剤などと、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤などを加えて、常法により製剤化する。外用剤を製造する際の方法は限定されず、常法により製造することができる。すなわち製剤化にあたり使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能である。使用する基剤原料として具体的には、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの原料が挙げられ、さらに必要に応じ、pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料などを添加することができるが、本発明にかかる外用剤の基剤原料はこれらに限定されない。また必要に応じて分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤等の成分を配合することもできる。なお上記基剤原料の添加量は、通常外用剤の製造にあたり設定される濃度になる量である。

## 【 0 0 4 4 】

本発明にかかる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を投与する場合、その形態は特に限定されず、通常用いられる方法により経口投与でも非経口投与でもよい。例えば錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤などの剤として製剤化し、投与することができる。本発明にかかる医薬の投与量は、症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態・塩の種類、疾患の具体的な種類等に応じて適宜選ぶことができる。

## 【 0 0 4 5 】

投与量は患者の、疾患の種類、症状の程度、患者の年齢、性差、薬剤に対する感受性差などにより著しく異なるが、通常成人として1日あたり、約0.03 - 1000 mg、好ましくは0.1 - 500 mg、さらに好ましくは0.1 - 100 mgを1日1 - 数回に分けて投与する。注射剤の場合は、通常約1  $\mu$ g/kg - 3000  $\mu$ g/kgであり、好ましくは約3  $\mu$ g/kg - 1000  $\mu$ g/kgである。

## 【 0 0 4 6 】

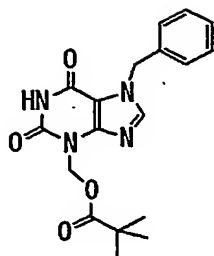
本発明にかかる化合物は、例えば以下の実施例に記載した方法により製造することができる。ただし、これらは例示的なものであって、本発明にかかる化合物は如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではない。

## 【 0 0 4 7 】

実施例 1. [7 - (2 - クロロフェニル) - 1 - メチル - 6 - オキソ - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 6, 7 - ジヒドロ - 1 H - プリン - 2 - イルオキシ] 酢酸エチルエステルトリフルオロ酢酸塩

a) 2, 2 - ジメチルプロピオン酸 [7 - ベンジル - 2, 6 - ジオキソ - 1, 2, 6, 7 - テトラヒドロプリン - 3 - イル] メチルエステル

## 【化 10】



7-ベンジルキサンチン 8.66 g を N, N-ジメチルホルムアミド 300 ml に溶解し、水素化ナトリウム 1.57 g、クロロメチルピヴァレート 7.7 ml を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、1 N-塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル 1 : 1 溶出分画より、標記化合物 2.66 g を得た。

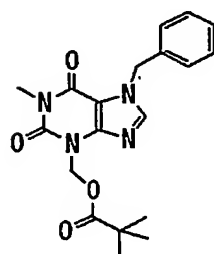
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.18 (s, 9H) 5.45 (s, 2H) 6.06 (s, 2H) 7.34-7.39 (m, 5H) 7.58 (s, 1H) 8.18 (s, 1H).

## 【0048】

b) 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル

## 【化 11】



2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル 2.66 g を N, N-ジメチルホルムアミド 30 ml に溶解し、炭酸カリウム 1.6 g、ヨードメタン 1 ml を加え、室温で終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、1 N-塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去し

た。残渣をトルエンでトリチュレーションし、標記化合物 2. 16 g を得た。

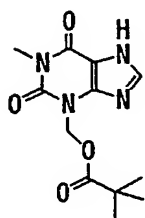
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.18 (s, 9H) 3.41 (s, 3H) 5.49 (s, 2H) 6.11 (s, 2H) 7.26-7.39 (m, 5H)  
7.57 (s, 1H).

【0049】

c) 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル

【化12】



2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-ベンジル-1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル 2. 349 g を酢酸 100 ml に溶解し、10%パラジウム炭素 1 g を加え、水素雰囲気下、室温にて終夜攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を濃縮し、標記化合物 1. 871 g を得た。

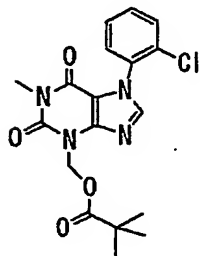
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.19 (s, 9H) 3.48 (s, 3H) 6.17 (s, 2H) 7.83 (s, 1H).

【0050】

d) 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル

【化13】

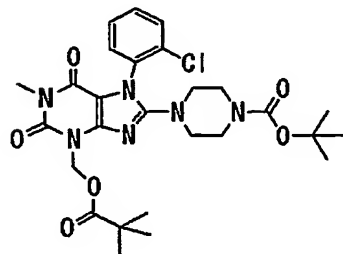


2, 2-ジメチルプロピオン酸 [1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル 1.60 g、2-クロロフェニルボロン酸 1.83 g、酢酸銅 (II) 1.5 g を N, N-ジメチルホルムアミド 30 ml に懸濁し、ピリジン 3 ml を加え、室温にて 3 日間攪拌した。反応液をシリカゲルを充填したショートカラムにてろ過し、ろ液を酢酸エチルにて希釈した。有機層を 1 N-塩酸、水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をエーテルに懸濁し、ろ過した。ろ液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (3 : 2) 溶出分画より、標記化合物 724 mg を得た。

【0051】

e) 4-[7-(2-クロロフェニル)-3-(2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化14】



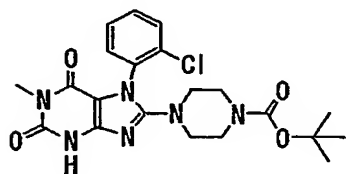
2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル 724 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 15 ml に懸濁し、N-クロロスクシンイミド 760 mg を加えた。反応液を終夜攪拌し、反応液を酢酸エチルにて希釈し、水、1 N-塩酸にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮し、2, 2-ジメチルプロピオン酸 8-クロロ-7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イルメチルエステル 764 mg を得た。このものを 1-tert-ブトキシカルボニルピペラジン 4 g と混合し、150°C に加熱した。3 時間攪

拌し、反応混合物に酢酸エチル、水を加え、分液した。有機層を1N-塩酸にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル(3:2)溶出分画より、標記化合物724mgを得た。

【0052】

f) 4-[7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化15】



4-[7-(2-クロロフェニル)-3-(2,2-ジメチルプロピオニルオキシメチル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルをメタノール10ml、テトラヒドロフラン20mlに溶解し、水素化ナトリウム200mgを加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をエーテルに懸濁し、ろ過し、標記化合物450mgを得た。

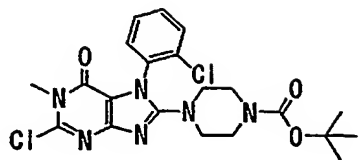
$^1\text{H-NMR}(\text{d}^6\text{-DMSO})$

$\delta$  1.35 (s, 9H) 3.04 (s, 3H) 3.06-3.12 (m, 4H) 3.17-3.22 (m, 4H) 7.48 (dt,  $J=1.6, 7.6\text{Hz}$ , 1H) 7.53 (dt,  $J=2.0, 7.6\text{Hz}$ , 1H) 7.63 (dd,  $J=2.0, 8.0\text{Hz}$ , 1H) 7.65 (dd,  $J=1.6, 8.0\text{Hz}$ , 1H).

【0053】

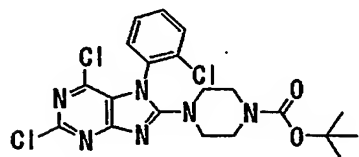
g) 4-[2-クロロ-7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

## 【化 1 6】



4-[2,6-ジクロロ-7-(2-クロロフェニル)-7H-プリン-8-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

## 【化 1 7】



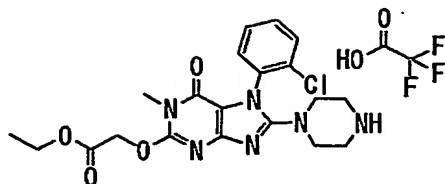
4-[7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-2,6-ジオキソ-2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 78 mg をオキシ塩化リン 3 ml に溶解し、120°C にて終夜攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン 1 ml に溶解した。このものを tert-ブチルジカーボネート 50 mg、テトラヒドロフラン 1 ml、炭酸水素ナトリウム 100 mg、水 0.5 ml の懸濁液中に注ぎ、室温にて 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (3:2) 溶出分画より、4-[2,6-ジクロロ-7-(2-クロロフェニル)-7H-プリン-8-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 16 mg を、ヘキサン-酢酸エチル (1:9) 溶出分画より、4-[2-クロロ-7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 10 mg 得た。

## 【0054】

h) [7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] 酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩



## 【化18】



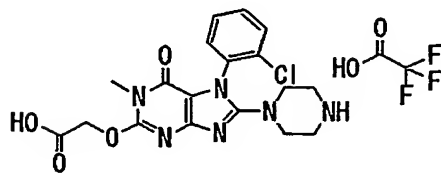
4-[2-クロロ-7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 10 mg、グリコール酸エチルエステル 10 mg を N-メチルピロリドン 0.2 ml に溶解し、水素化ナトリウム 10 mg を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルに溶解し、1 N-塩酸で洗浄し、4-[7-(2-クロロフェニル)-2-エトキシカルボニルメトキシ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 24 mg を得た。このもの 8 mg をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆層系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 2.11 mg を得た。

MS m/e (ESI) 447(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0055】

実施例 2. [7-(2-クロロフェニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ] 酢酸トリフルオロ酢酸塩

## 【化19】



4-[7-(2-クロロフェニル)-2-エトキシカルボニルメトキシ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 16 mg をメタノール 0.4 ml、5 N-水酸化ナトリウム水溶液 0.1 ml を加え、室温にて 2 時間放置した。反応

液に 1 N-塩酸を加え、酸性にし酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮し、残渣を逆層系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 2. 45 mg を得た。

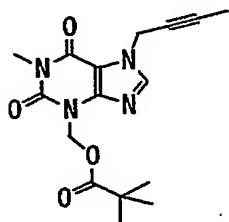
MS m/e (ESI) 419(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0056】

実施例 3. (7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ)-フェニル酢酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

a) 2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-ブチニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル

【化 20】

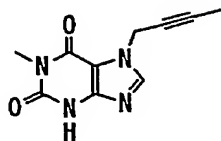


2, 2-ジメチルプロピオン酸 [1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステル 1. 871 g を N, N-ジメチルホルムアミド 30 ml に溶解し、炭酸カリウム 1. 5 g、2-ブチニルブロミド 0. 7 ml を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、1 N-塩酸で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (3 : 2) 溶出分画より、標記化合物 2. 12 g を得た。

【0057】

b) 7-(2-ブチニル)-1-メチル-3, 7-ジヒドロプリン-2, 6-ジオン

## 【化 2 1】



2, 2-ジメチルプロピオン酸 [7-(2-ブチニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-1, 2, 6, 7-テトラヒドロプリン-3-イル] メチルエステルを用いて、実施例 1 f) と同様に処理し、標記化合物を得た。

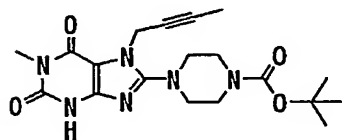
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.91 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.39 (s, 3H) 5.10 (s, 2H) 7.93 (s, 1H) 10.62 (s, 1H).

## 【0058】

c) 4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

## 【化 2 2】



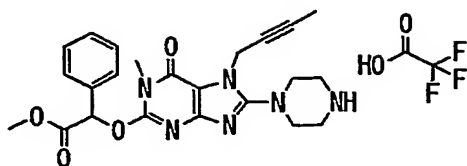
7-(2-ブチニル)-1-メチル-3, 7-ジヒドロプリン-2, 6-ジオンを用いて、実施例 1 e) と同様に処理し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$

$\delta$  1.48 (s, 9H) 1.83 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.37 (s, 3H) 3.37-3.39 (m, 4H) 3.58-3.60 (m, 4H) 4.87 (s, 2H) 9.68 (s, 1H).

d) (7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-ピペラジン-1-イル-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ)-フェニル酢酸メチルエステル トリフルオロ酢酸塩

## 【化 23】



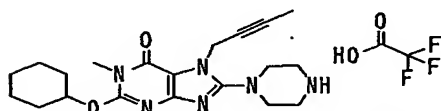
4 - [7 - (2 - ブチニル) - 1 - メチル - 2, 6 - ジオキソ - 2, 3, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - プリン - 8 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸  
 t - ブチルエステル 8 mg、2 - ブロモフェニル酢酸メチルエステル 10 mg を  
 N, N - ジメチルホルムアミド 0.2 ml に溶解し、炭酸カリウム 10 mg を加  
 え、50°C にて終夜攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、1 N - 塩酸に  
 て洗浄し、有機層を濃縮した。残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残  
 渣を逆層系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 1.07 mg を  
 得た。

MS m/e (ESI) 451 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

## 【0059】

実施例 4. 7 - (2 - ブチニル) - 2 - シクロヘキシルオキシ - 1 - メチ  
ル - 8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1, 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリ  
フルオロ酢酸塩

## 【化 24】



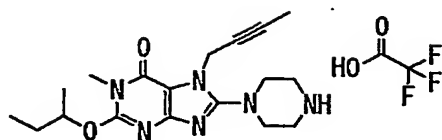
ヨードシクロヘキサンを用いて実施例 3 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 385 ( $MH^+ - CF_3COOH$ )

## 【0060】

実施例 5. 7 - (2 - ブチニル) - 2 - (2 - ブトキシ) - 1 - メチル -  
8 - (ピペラジン - 1 - イル) - 1, 7 - ジヒドロプリン - 6 - オン トリフルオ  
ロ酢酸塩

## 【化 25】



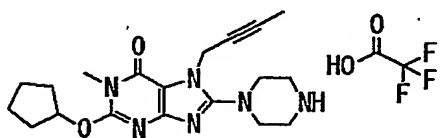
2-ブロモブタンを用いて実施例3と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 359( $MH^+ - CF_3COOH$ )

## 【0061】

実施例 6. 7-(2-ブチニル)-2-シクロペンチルオキシ-1-メチル-8-(ピペラジニン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オントリフルオロ酢酸塩

## 【化 26】



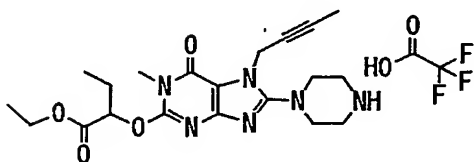
ブロモシクロペンタンを用いて実施例3と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 371( $MH^+ - CF_3COOH$ )

## 【0062】

実施例 7. 2-(7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ)ブタン酸エチルエステルトリフルオロ酢酸塩

## 【化 27】



2-ブロモブタン酸エチルを用いて実施例3と同様に処理し、標記化合物を得た。

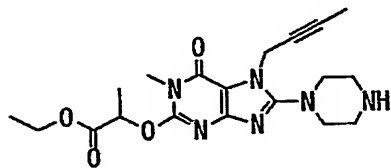
MS m/e (ESI) 417( $MH^+ - CF_3COOH$ )

## 【0063】

実施例 8. 2-(7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(

ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ)  
プロピオン酸エチルエステル

【化28】



2-ブロモプロピオン酸エチルを用いて実施例3と同様に処理し、標記トリフルオロ酢酸塩を得た。このものをNH-シリカゲルを用いてクロマトグラフィー精製し、酢酸エチル-メタノール(20:1)溶出分画より標記化合物を得た。

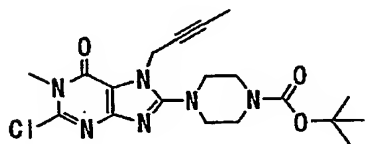
MS m/e (ESI) 404(MH<sup>+</sup>)

【0064】

実施例 9. 7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-1-メチル-8-(ピ  
ペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸  
塩

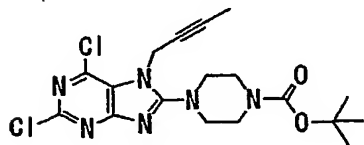
a) 4-(7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-  
 6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸  
 t-ブチルエステル

【化29】



4-(7(2-ブチニル)-2, 6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル)-ピ  
 ペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

【化30】

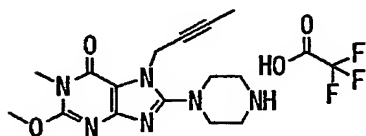


4-[7-(2-ブチニル)-1-メチル-2, 6-ジオキソ-2, 3, 6,  
 7-テトラヒドロ-1H-プリン-8-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸

t-ブチルエステル 5.127 g をオキシ塩化リン 75 ml に溶解し、120°C にて終夜攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン 50 ml に溶解した。このものを t-ブチルジカーボネート 7 g、テトラヒドロフラン 50 ml、炭酸水素ナトリウム 100 g、水 200 ml の懸濁液中に注ぎ、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ヘキサン-酢酸エチル (1:1) 溶出分画より、4-(7-(2-ブチニル)-2,6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 1.348 g [ $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  1.49 (s, 9H) 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.42-3.44 (m, 4H) 3.59-3.62 (m, 4H) 3.73 (s, 3H) 4.93 (q, J=2.4Hz, 2H)] を、ヘキサン-酢酸エチル (1:9) 溶出分画より、4-(7-(2-ブチニル)-2,6-ジクロロ-7H-プリン-8-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル [ $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  1.50 (s, 9H) 1.87 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.64 (m, 8H) 4.81 (q, J=2.4Hz, 2H)] 1.238 g 得た。

b) 7-(2-ブチニル)-2-メトキシ-1-メトキシ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化 31】



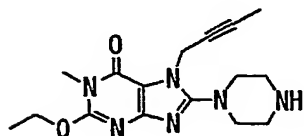
4-(7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg をメタノール 0.2 ml に溶解し、水素化ナトリウム 10 mg を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液に 1 N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆層系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 1.72 mg を得た。

MS m/e (ESI) 317 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

【 0 0 6 5 】

実施例 10. 7-(2-ブチニル)-2-エトキシ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン

【化 3 2】



エタノールを用いて実施例9と同様に処理し、標記トリフルオロ酢酸塩を得た。このものをNH-シリカゲルを用いてクロマトグラフィー精製し、酢酸エチル-メタノール(20:1)溶出分画より標記化合物を得た。

 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ 

$\delta$  1.42 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.82 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.02-3.06 (m, 4H) 3.40-3.42 (m, 4H) 3.46 (s, 3H) 4.51 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 4.90 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H).

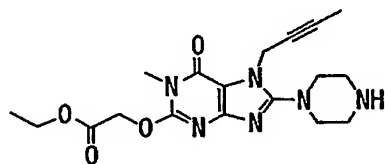
MS  $m/e$  (ESI) 331( $\text{MH}^+$ )

【 0 0 6 6 】

実施例 11. (7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ)

酢酸エチルエステル

【化 3 3】



4-(7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステルを用いて実施例1h)と同様に処理し、標記トリフルオロ酢酸塩を得た。このものをNH-シリカゲルを用いてクロマトグラフィー精製し、酢酸エチル-メタノール(20:1)溶出分画より標記化合物を得た。 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   
 $\delta$  1.29 (t,  $J=7.2\text{Hz}$ , 3H) 1.83 (t,  $J=2.4\text{Hz}$ , 3H) 3.02-3.06 (m, 4H) 3.38-3.41 (m, 4H) 3.55 (s, 3H) 4.22 (q,  $J=7.2\text{Hz}$ , 2H) 4.90 (q,  $J=2.4\text{Hz}$ , 2H) 5.03



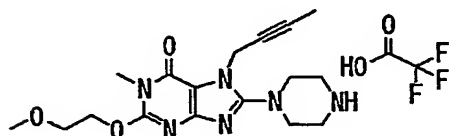
(s, 2H)

MS m/e (ESI) 389(MH<sup>+</sup>)

【0067】

実施例 12. 7-(2-ブチニル)-2-(2-メトキシエトキシ)-1-メチル-8-(ピペラジニン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン  
トリフルオロ酢酸塩

【化34】



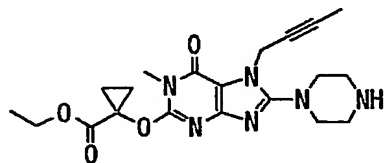
2-メトキシエタノールを用いて実施例11と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 361(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0068】

実施例 13. 1-(7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジニン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ)シクロプロパンカルボン酸エチルエステル

【化35】



1-ヒドロキシシクロプロパンカルボン酸エチルエステルを用いて実施例11と同様に処理し標記化合物を得た。このものをNH-シリカゲルを用いてクロマトグラフィー精製し、酢酸エチル-メタノール(20:1)溶出分画より標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

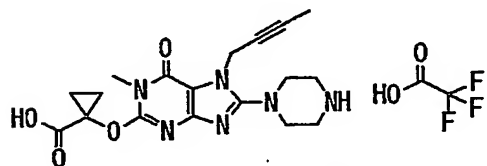
δ 1.19 (t, J=7.2Hz, 3H) 1.39-1.42 (m, 2H) 1.67-1.71 (m, 2H) 1.83 (t, J=2.4Hz, 3H) 3.02-3.05 (m, 4H) 3.37-3.40 (m, 4H) 3.49 (s, 3H) 4.14 (q, J=7.2Hz, 2H) 4.90 (q, J=2.4Hz, 2H)

MS m/e (ESI) 415(MH<sup>+</sup>)

【0069】

実施例 14. 1-(7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ)シクロプロパンカルボン酸トリフルオロ酢酸塩

【化36】



4-(7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 20 mg、1-ヒドロキシシクロプロパンカルボン酸エチルエステル 20 mg を N-メチルピロリドン 0.2 ml に溶解し、水素化ナトリウム 10 mg を加えた。室温にて終夜攪拌し、反応液に 1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、4-[7-(2-ブチニル)-2-(1-エトキシカルボニルシクロプロポキシ)-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 63 mg を得た。このものをエタノール 0.4 ml、5N-水酸化ナトリウム水溶液 0.1 ml に溶解し、50°C にて終夜攪拌した。反応液に 1N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、4-[7-(2-ブチニル)-2-(1-カルボキシシクロプロポキシ)-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 22 mg を得た。このもの 11 mg をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆層系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 1.64 mg を得た。

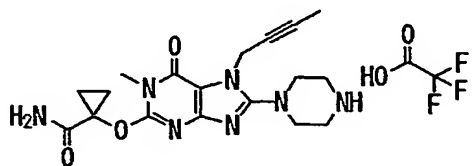
MS m/e (ESI) 387(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0070】

実施例 15. 1-(7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イルオキシ)

シ) シクロプロパンカルボン酸アミド トリフルオロ酢酸塩

【化 37】



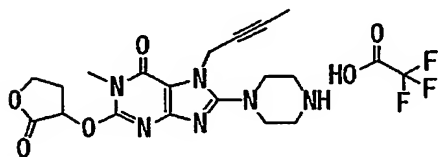
4-[7-(2-ブチニル)-2-(1-カルボキシシクロプロポキシ)-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 11 mg をテトラヒドロフラン 1 ml に溶解し、トリエチルアミン 0.05 ml、クロロ炭酸エチル 0.05 ml を加え室温にて 15 分攪拌した。20%アンモニア水 0.1 ml を加え、室温にて 15 分攪拌し、反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆層系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 1.18 mg を得た。

MS m/e (ESI) 386(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0071】

実施例 16. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-(2-オキソ-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化 38】



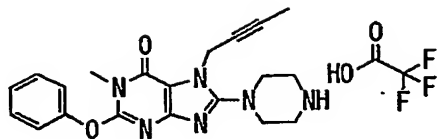
3-ヒドロキシジヒドロフラン-2-オンを用いて実施例 11 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 387(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0072】

実施例 17. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-フェノキシ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化 39】



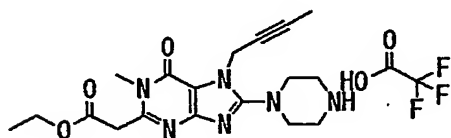
フェノールを用いて実施例 11 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 379(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0073】

実施例 18. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-2-イル) 酢酸エチルエステルトリフルオロ酢酸塩

【化 40】



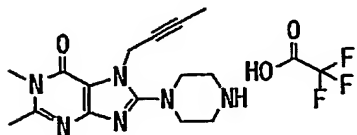
2-(t-ブトキシカルボニル) 酢酸エチルエステルを用いて実施例 11 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 373(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0074】

実施例 19. 7-(2-ブチニル)-1,2-ジメチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オントリフルオロ酢酸塩

【化 41】



4-(7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg、テトレキストリフェニルフォスフィンパラジウム 2 mg をジオキサン 0.2 ml に溶解し、メチルジンククロリド (1.5 M in テトラヒドロフラン) 0.2 ml を加え、50°C にて 0.5 時間攪拌した。反応液

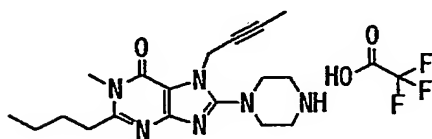
を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆層系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物4.56mgを得た。

MS m/e (ESI) 301(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

〔0075〕

実施例 20. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-ブチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

〔化42〕



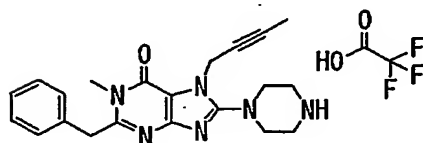
4-(7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル8mg、テトレキストリフェニルフォスフィンパラジウム2mgをジオキサン0.2mlに溶解し、ブチルマグネシウムクロリド0.5ml(2.0M in ジエチルエーテル)とジンククロリド2ml(0.5M in テトラヒドロフラン)をあらかじめ混合した溶液0.3mlを加え、50°Cにて5時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆層系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物3.38mgを得た。

MS m/e (ESI) 343(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

〔0076〕

実施例 21. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-ベンジル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オントリフルオロ酢酸塩

〔化43〕



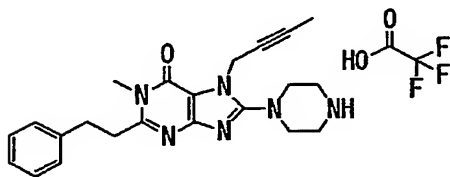
ベンジルマグネシウムクロリド 0.5 ml (2.0 M in ジエチルエーテル) とジンククロリド 2 ml (0.5 M in テトラヒドロフラン) をあらかじめ混合した溶液を用いて実施例 20 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 377 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

【0077】

実施例 22. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-(2-フェネチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オントリフルオロ酢酸塩

【化 4 4】



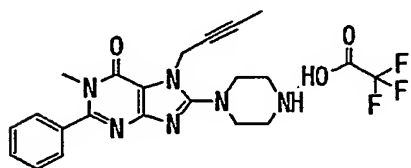
フェネチルマグネシウムクロリド 0.5 ml (2.0 M in ジエチルエーテル) とジンククロリド 2 ml (0.5 M in テトラヒドロフラン) をあらかじめ混合した溶液を用いて実施例 20 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 391 ( $\text{MH}^+ - \text{CF}_3\text{COOH}$ )

【0078】

実施例 23. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-フェニル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オントリフルオロ酢酸塩

【化 4 5】



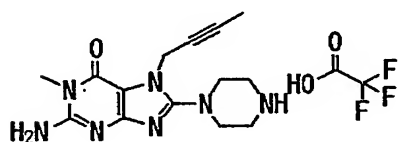
4-(7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 10 mg、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム 2 mg、フェニルトリブチルチン 20 mg をジオキサン 0.2 ml に溶解し、80°C に

て5時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆層系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物4.62 mgを得た。

MS m/e (ESI) 363(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0079】

実施例 24. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-アミノ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オントリフルオロ酢酸塩  
【化46】



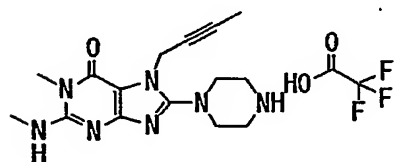
4-(7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg を 20% アンモニア水溶液 0.2 ml に溶解し、80°C にて5時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆層系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 3.82 mg を得た。

MS m/e (ESI) 302(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0080】

実施例 25. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-メチルアミノ-(8-ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オントリフルオロ酢酸塩

【化47】



4-(7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg を 40% メチルアミン水溶液 0.2 ml に溶解し、80°C に

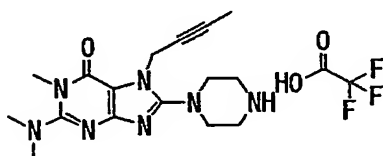
て5時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆層系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物6.95 mgを得た。

MS m/e (ESI) 316(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0081】

実施例 26. 7-(2-ブチニル)-1-メチル-2-ジメチルアミノ-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オントリフルオロ酢酸塩

【化48】



4-(7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸-t-ブチルエステル8mgを40%ジメチルアミン水溶液0.2mlに溶解し、80°Cにて5時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆層系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物6.95mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>)

δ 1.82 (t, J=2.4Hz, 3H) 2.83 (s, 3H) 3.02-3.05 (m, 4H) 3.39-3.42 (m, 4H) 3.56 (s, 3H) 4.90 (d, J=2.4Hz, 2H)

MS m/e (ESI) 330(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

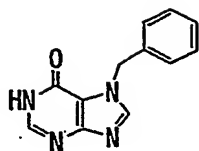
【0082】

実施例 27. 7-ベンジル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

a) 7-ベンジル-1,7-ジヒドロプリン-6-オン



## 【化 49】

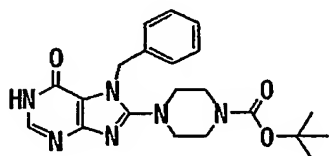


イノシン 18.23 g を N, N-ジメチルホルムアミド 90 ml に溶解し、ベンジルブロミド 16 ml を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を酢酸エチル 3 l に注ぎ、上澄みを除き、析出したオイルを 5 N-塩酸に溶解し、70°C に加熱した。4 時間攪拌し、室温に冷やした後、5 N-水酸化ナトリウム水溶液にて pH 7 まで中和した。析出した固体をろ取し、乾燥し、標記化合物 12.748 g を得た。

## 【0083】

b) 4-(7-ベンジル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル

## 【化 50】



7-ベンジル-1,7-ジヒドロプリン-6-オン 12.748 g を N, N-ジメチルホルムアミド 150 ml に溶解し、N-クロロスクシンイミド 7.9 g を加えた。反応液を終夜攪拌し、反応液を酢酸エチルにて希釈し、水、1 N-塩酸にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮し、7-ベンジル-8-クロロ-1,7-ジヒドロプリン-6-オン 6.103 g を得た。このものを 1-t-ブトキシカルボニルピペラジン 20 g と混合し、150°C に加熱した。1 時間攪拌し、反応混合物に酢酸エチル、水を加え、分液した。有機層を 1 N-塩酸にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、ろ液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、酢酸エチル-メタノール (10:1) 溶出分画より、標記化合物 1.539 g を得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)

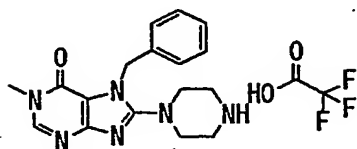
δ 1.39 (s, 9H) 3.07-3.10 (m, 4H) 3.35-3.39 (m, 4H) 5.44 (s, 2H) 7.16-7.

18 (m, 2H) 7.22-7.32 (m, 3H) 7.91 (s, 1H) 12.18 (s, 1H) .

【0084】

c) 7-ベンジル-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化51】



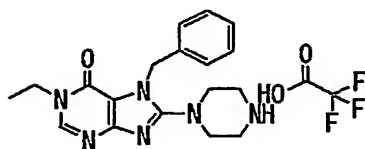
4-(7-ベンジル-6-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 15 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 1 ml に溶解し、水素化ナトリウム 10 mg、ヨウ化メチル 10  $\mu$ l を加え、室温にて 3 日間攪拌した。反応液に酢酸エチル、水を加え分液、有機層を濃縮し残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し濃縮した。残渣を逆層系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 4. 31 mg を得た。

MS m/e (ESI) 325(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0085】

実施例 28. 7-ベンジル-1-エチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1, 7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

【化52】



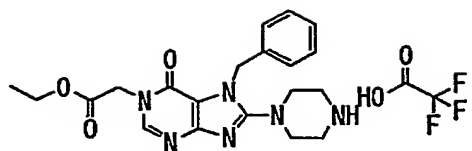
ヨードエタンを用いて実施例 27 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 339(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

【0086】

実施例 29. (7-ベンジル-6-オキソ-8-(ピペラジン-1-イル)-6, 7-ジヒドロプリン-1-イル) 酢酸エチルエステル トリフルオロ酢酸塩

## 【化53】



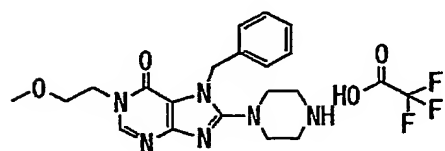
ブromo酢酸エチルを用いて実施例27と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 397(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0087】

実施例30. 7-ベンジル-1-(2-メトキシエチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

## 【化54】



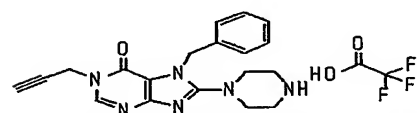
2-メトキシエチルブロミドを用いて実施例27と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 369(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0088】

実施例31. 7-ベンジル-1-(2-プロピニル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

## 【化55】



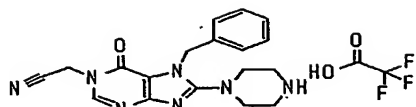
プロパルギルブロミドを用いて実施例27と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 349(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0089】

実施例32. 7-ベンジル-1-(2-シアノメチル)-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

## 【化 5 6】



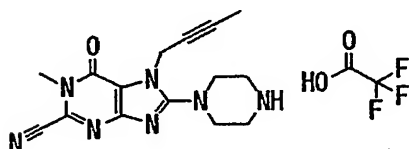
ブromoアセトニトリルを用いて実施例 27 と同様に処理し、標記化合物を得た。

MS m/e (ESI) 350(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0090】

実施例 33. 7-(2-ブチニル)-2-シアノ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

## 【化 5 7】



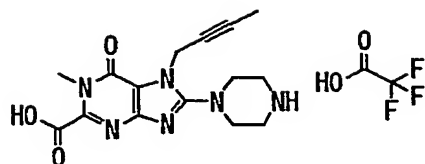
4-(7-(2-ブチニル)-2-クロロ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 8 mg を N-メチルピロリドン 0.2 ml に溶解し、シアン化ナトリウム 10 mg を加え、50℃にて1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、4-(7-(2-ブチニル)-2-シアノ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 14 mg を得た。このもの 5 mg をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆層系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 4.12 mg を得た。

MS m/e (ESI) 312(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【0091】

実施例 34. 7-(2-ブチニル)-2-シアノ-1-メチル-8-(ピペラジン-1-イル)-1,7-ジヒドロプリン-6-オン トリフルオロ酢酸塩

## 【化 58】



4-(7-(2-ブチニル)-2-シアノ-1-メチル-6-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-プリン-8-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 t-ブチルエステル 9 mg をエタノール 2 ml に溶解し、5 N-水酸化ナトリウム 0.3 ml を加え、50℃にて終夜攪拌した。反応液に 1 N-塩酸を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮し、残渣をトリフルオロ酢酸に溶解し、濃縮した。残渣を逆層系高速液体クロマトグラフィーにて精製し、標記化合物 0.44 mg を得た。

MS m/e (ESI) 331(MH<sup>+</sup>-CF<sub>3</sub>COOH)

## 【試験例 1】

## 【0092】

## DPP IV 阻害作用の測定

反応用緩衝液 (50mM Tris-HCl pH7.4, 0.1% BSA) にブタ腎臓より得られた DPP-IV を 10 mμ/mL になるよう溶解し、これを 110 μl 添加した。さらに薬物を 15 μl 添加した後、室温で 20 分間インキュベーションし、2 mM に溶解した Gly-Pro-p-nitroanilide を 25 μl (最終濃度 0.33 mM) 加えて、酵素反応を開始した。反応時間は 20 分とし、1 N リン酸溶液 25 μl 加え、反応を停止した。この 405 nm における吸光度を測定し、酵素反応阻害率を求め IC<sub>50</sub> を算出した。

## 【0093】

【表 1】

実施例番号	IC <sub>50</sub> (μM)
実施例 1	0.287
実施例 3	0.211
実施例 6	0.401
実施例 8	0.141
実施例 10	0.183
実施例 11	0.125
実施例 13	0.272
実施例 17	0.152
実施例 19	0.17
実施例 26	0.31
実施例 27	1.48

## 【0094】

## 【試験例 2】

正常マウスの耐糖能に対する効果 (in vivo 試験)

動物：雄性 C57BL/6N マウス (日本チャールス・リバーより購入)

方法：

〔被検化合物の調整及び投与〕

被検化合物は、下表に示した用量で、0.5%メチルセルロース (MC) 溶液に懸濁した。この被検化合物と NVP DPP728 (米国特許 6011155 号) の懸濁液もしくは、溶媒対照群である 0.5%MC 溶液を 10 mL/kg の容量で経口投与し、その 30 分後に、グルコース溶液を 10 mL/kg の容量で経口投与した。グルコースは、2 g/kg の用量で経口投与した。

## 【0095】

〔採血および血糖値の測定〕

被検物質および NVP DPP728 の投与直前とグルコース溶液の投与直前および投与後 30、60、120 分後に、無麻酔下でマウスの尾静脈を剃刃で傷つ

けわずかに出血させる。血液10 $\mu$ Lを採取し、直ちに0.6M過塩素酸140 $\mu$ Lに混合する。遠心分離(1500g、10分、4℃、冷却遠心機GS-6KR、ベックマン(株))して得た上清中のグルコースをグルコースCIIテストワコー(和光純薬工業)を用いて測定した。

## 【0096】

結果:

0.5% MC溶液、NVP DPP728及び被検化合物の各投与群について、グルコース投与時から120分後までの血糖-時間曲線下面積( $AUC_{0-120}$ ; Area Under the Curve)を算出した。0.5%MC溶液投与群の $AUC_{0-120}$ を100%、NVP DPP728(10mg/kg)投与群の $AUC_{0-120}$ を0%としたときの、被検化合物の耐糖能改善度を以下の式で計算した。

## 【0097】

耐糖能改善度(%) = (被検化合物の $AUC_{0-120}$  - NVP DPP728(10mg/kg)投与群の $AUC_{0-120}$ ) / (0.5% MC溶液投与群の $AUC_{0-120}$  - NVP DPP728(10mg/kg)投与群の $AUC_{0-120}$ ) X 100

この%値が低いほど耐糖能改善が良いことを示す。

## 【0098】

本発明化合物である新規縮合イミダゾール誘導体の中から、上記の*in vivo*実験によって、経口投与により、0.1~10(mg/kg)の投与量で、正常マウスの耐糖能に対して明確な効果を見出すことができた。

## 【発明の効果】

本発明により、DPP IV阻害作用を示す縮合イミダゾール誘導体を提供することができた。

したがって本発明における縮合イミダゾール誘導体は、例えば糖尿病治療剤、肥満治療剤、高脂血症治療剤、AIDS治療剤、骨粗鬆症治療剤、消化管障害治療剤、血管新生治療剤、不妊症治療剤、抗炎症剤、抗アレルギー剤、免疫調整剤、ホルモン調節剤、抗リウマチ剤、ガン治療剤等の治療・予防剤として有用である

また経口投与による薬効を確認するため、耐糖能改善作用を指標とした試験をおこない、経口有効性を確認し、医薬としての有用性を見いだした。



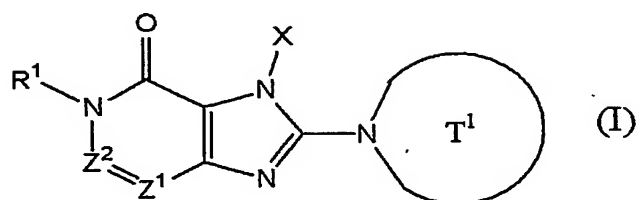
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 優れた DPP IV 阻害作用を示す新規化合物の提供。

【解決手段】 一般式

【化 1】



〔式中、 $T^1$  は環中 2 個の窒素原子を含む、置換基を有していてもよい単環式または二環式である 6～12 員複素環を意味する； $X$  は置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基などを意味する； $Z^1$  および  $Z^2$  はそれぞれ独立して、窒素原子または式  $-CR^2-$  で表わされる基を意味する； $R^1$  および  $R^2$  はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基または置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基などを意味する。〕で表される化合物またはその塩もしくはそれらの水和物。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000000217]

1. 変更年月日	1990年 8月29日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都文京区小石川4丁目6番10号
氏 名	エーザイ株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☐ FADED TEXT OR DRAWING

☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**